Health Canada Santé Canada

Bulletin 9, numéro 1
janvier 1999

# Bulletin Canadien sur les effets indésirables des médicaments

Programme des produits thérapeutiques

**DANS CE NUMÉRO**


- Isotrétinoïne et dépression
- AAS à faible dose et saignements gastro-intestinaux
- Lignes directrices sur la déclaration d'EIM
- Communiqué


## Isotrétinoïne et dépression

Même si les malformations congénitales constituent l'effet indésirable le plus grave de l'isotrétinoïne (Accutane[MD]), on a aussi signalé des cas de dépression. Des notifications internationales et nationales de dépression, de psychose et d'idées suicidaires ont incité récemment Santé Canada à revoir les renseignements sur les effets indésirables de l'isotrétinoïne. En collaboration avec le fabricant, la monographie du produit a été modifiée pour renforcer les avertissements concernant la dépression et le risque de suicide.

L'utilisation de l'isotrétinoïne a été approuvée au Canada en 1983 pour traiter l'acné nodulaire et inflammatoire grave, l'acné conglobata et l'acné réfractaire aux traitements conventionnels. Depuis 1983, le Programme canadien de surveillance des effets indésirables des médicaments (PCSEIM) a reçu 16 notifications (huit depuis mars 1998) décrivant des réactions de dépression et autres de nature possiblement psychiatrique associées à l'utilisation de l'isotrétinoïne. Dans deux cas, on soupçonnait aussi un deuxième médicament : la trimipramine (1) et la fluoxétine (1). Les réactions signalées comprenaient les suivantes : dépression (5), agressivité (4),

labilité émotionnelle (4), irritabilité (3), tendance suicidaire (3), amnésie (2), réflexion anormale (1), dépression aggravée (1), réactions maniaques (1) et tentative de suicide (1). L'âge médian des patients (9 femmes, 7 hommes) était de 20 ans (intervalle de 15 à 41 ans). La période écoulée entre le début du traitement et l'apparition de la réaction a varié d'un jour à cinq mois. Dans les rapports où l'on a mentionné la dose, tous les patients sauf un prenaient de 1 à 2 mg/kg par jour (le maximum recommandé); ce dernier patient a pris des doses croissantes qui ont atteint 3 mg/kg par jour. Dans cinq cas, on a arrêté le médicament à cause de l'effet indésirable. On a toutefois terminé le traitement dans plusieurs cas. Dans les rapports où l'on a signalé l'issue, sept patients se sont rétablis, trois se sont rétablis avec des effets résiduels et un ne s'était pas encore rétabli au moment de la notification.

On n'a pas établi la nature du lien entre l'isotrétinoïne et les symptômes psychiatriques signalés. Dans certains cas, il y avait des indications de cause à effet (p. ex., une augmentation de la dose a aggravé les symptômes, ou la réaction s'est atténuée lorsqu'on a arrêté le médicament). D'autres facteurs ont aussi contribué, comme l'âge du patient (les 15 à 24 ans sont plus vulnérables à une dépression majeure que la population en général<1>). On pense aussi que l'acné grave peut être en soi un facteur de risque de dépression<2>. Au moins une étude a démontré qu'un traitement réussi à l'isotrétinoïne orale a réduit l'anxiété et la dépression<3>.

*Les professionnels de la santé devraient être à l'affût de l'apparition de signes et de symptômes pertinents.*

**Rédigé par : Claire-Marie Wray, PhD, Bureau de la surveillance des médicaments.**

**Références**

1. Blazer DG, Kessler RC, McGonagle KA, Swartz MS. The prevalence and distribution of major depression in a national community sample: the National Comorbidity Survey. *Am J Psychiatry* 1994;15:979-86.
2. Lamberg L. Acne drug depression warnings highlight need for expert care. *JAMA* 1998;279:1057.
3. Rubinow DR, Peck GL, Squillace KM, Gantt GG. Reduced anxiety and depression in cystic acne patients after successful treatment with oral isotretinoin. *J Am Acad Dermatol* 1987;17:25-32.

## AAS à faible dose et saignements gastro-intestinaux graves

Des experts recommandent l'AAS à faible dose (75 à 325 mg/j) comme thérapie de longue durée pour la prévention secondaire d'incidents cardiovasculaires chez des patients à risque élevé<1,2>. On n'a toutefois pas bien défini le degré de risque de saignements gastro-intestinaux (GI) graves causés par l'AAS à faible dose.

Depuis 1993, le PCSEIM a reçu 19 rapports portant sur des saignements GI graves associés à des doses d'AAS de 325 mg/j ou moins. Le Tableau 1 présente des détails sur les cas. Les saignements GI ont été jugés graves s'ils ont entraîné une hospitalisation ou le traitement médical d'un patient déjà hospitalisé. On a exclu les rapports portant sur des patients qui prenaient des anticoagulants, d'autres AINS ou des corticostéroïdes parce qu'il est difficile d'évaluer le rôle de l'AAS à faible dose dans de tels cas.

On a signalé une pharmacothérapie simultanée chez 12 patients, sans toutefois dégager de tendances évidentes. La plupart des patients se sont rétablis et l'on n'a signalé aucun décès.

Les patients qui souffrent de pertes sanguines chroniques peuvent présenter des signes et des symptômes d'anémie (p. ex., faiblesse, fatigabilité, pâleur, douleurs thoraciques ou étourdissements)<3>. Huit patients ont eu des symptômes semblables : la teneur en hémoglobine était faible dans tous les cas et sept patients avaient aussi des symptômes GI. Il faudrait informer les patients que les symptômes de saignements GI peuvent inclure les étourdissements, la faiblesse et des épisodes d'évanouissement, ainsi que des symptômes gastriques comme le méléna et l'hématémèse. La monographie du produit indique que les patients qui suivent une thérapie prolongée à l'AAS devraient faire mesurer périodiquement leur taux d'hémoglobine et faire l'objet d'un suivi rigoureux.

On a aussi signalé des saignements GI graves chez des patients qui prenaient de l'AAS entérosoluble. Même si les études endoscopiques ont produit des données probantes indiquant qu'il est possible de réduire le risque de saignement GI en utilisant de l'AAS entérosoluble<4>, d'autres articles publiés indiquent que cette hypothèse peut être erronée<5>.

Les saignements GI causés par l'AAS sont en général liés à la dose et des données probantes publiées indiquent qu'il se peut que des doses de 80 mg/j soient moins susceptibles de provoquer des saignements GI importants que des doses de 325 mg/j<6-8>. Les cas signalés au PCSEIM indiquent que des doses quotidiennes d'à peine 80 mg/j ont causé de sérieux saignements GI. Certains des patients présentaient des facteurs de risque connus de saignement GI, ce qui indique que *les précautions habituelles s'appliquent même lorsque les doses d'AAS sont faibles.*

En résumé, les patients ne devraient entreprendre une thérapie de longue durée à l'AAS que sous la surveillance d'un médecin afin d'assurer qu'on évalue les avantages éventuels en fonction des facteurs de risque individuels de saignements GI.

**Rédigé par : Barbara Cadario, BSc Phm, MSc, Centre régional EIM de la Colombie-Britannique.**

Tableau 1 : Caractéristiques de 19 patients souffrant de saignements gastro-intestinaux (GI) graves pendant qu'ils prenaient de l'AAS à faible dose

| Caractéristiques | Dose d'AAS | | |
|---|---|---|---|
| | 80 mg/j *n* = 3 | 325 mg/j *n* = 4 | 325 mg/j, entérosoluble *n* = 12 |
| Ratio femme:homme | 2:1 | 1:3 | 5:7 |
| Âge moyen (et intervalle), ans | 64 (32–82) | 85 (77–95) | 79 (67–94) |
| Symptômes GI | | | |
| Douleurs abdominales | – | – | 1 |
| Hématémèse | – | 3 | 1 |
| Méléna | 1 | 3 | 6 |
| Nausées | – | – | 1 |
| Signes et symptômes qui peuvent être attribuables à la perte de sang | | | |
| Asthénie | – | 1 | 1 |
| Étourdissements | – | 1 | 1 |
| Fatigue | – | – | 1 |
| Évanouissement | 1 | – | – |
| Faible taux d'hémoglobine (et intervalle normal g/L*) | 3 (64–105) | 3 (58–89) | 7 (53–106) |
| Pâleur | – | 1 | 1 |
| Syncope | 1 | 1 | 1 |
| Facteurs de risque et antécédents médicaux pertinents | | | |
| Âge > 65 ans | 2 | 3† | 11† |
| Diverticulite | – | – | 1 |
| Antécédents d'ulcères gastroduodénaux | – | – | 1 |
| Lymphome gastrique antérieur | – | – | 1 |
| Saignements GI antérieurs secondaires à l'administration d'AINS | 1 | – | 1 |

*Taux d'hémoglobine normale : 115–180 g/L.
†Âge inconnu dans un cas.

**Références**


1. Antiplatelet Trialists' Collaboration. Collaborative overview of randomised trials of antiplatelet therapy: I. Prevention of death, myocardial infarction and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patients. *BMJ* 1994;308:81-106.
2. Hennekins CH, Dyken ML, Fuster V. Aspirin as a therapeutic agent in cardiovascular disease. *Circulation* 1997;96:2751-3.
3. *Merck manual*. 16th éd. Rahway (NJ): Merck Sharp & Dohme Research Laboratories; 1992.
4. James ED, Hirsch J. Fourth ACCP Consensus Conference on Antithrombotic Therapy. *Chest* 1995;108(4 Suppl):255S.
5. Kelly JP, Kaufman DW, Jurgelon JM, Sheehan J, Koff RS, Shapiro S. Risk of aspirin-associated major upper-gastrointestinal bleeding with enteric-coated or buffered product. *Lancet* 1996;348:1413-6.

6. Roderick PJ, Wilkes HC, Meade TW. The gastrointestinal toxicity of aspirin: an overview of randomised trials. *Br J Clin Pharmacol* 1993;35:219-26.
7. Slattery J, Warlow CP, Shorrock CJ, Langman MJS. Risks of gastrointestinal bleeding during secondary prevention of vascular events with aspirin - analysis of gastrointestinal bleeding during the UK-TIA trial. *Gut* 1995;37:509-11.
8. Weil J, Colin-Jones D, Langman M, Lawson D, Logan R, Murphy M, et al. Prophylactic aspirin and risk of peptic ulcer bleeding. *BMJ* 1995;310:827-30.

**Lignes directrices concernant la notification volontaire des effets indésirables des médicaments par les professionnels de la santé**

***Ce qu'il faut déclarer***

On entend par effet indésirable d'un médicament (EIM) une réaction nocive et non intentionelle à une drogue qui survient lors de l'utilisation ou de la mise à l'essai du produit à des fins de diagnostic, de traitement ou de prévention d'une maladie ou pour modifier une fonction organique. Cette définition inclut *tout* effet indésirable que l'on croit lié à l'utilisation d'un médicament. Les EIM causés par l'utilisation d'un médicament d'ordonnance, de produits vendus sans ordonnance, de produits biologiques (y compris les produits sanguins), de produits de médecine douce (y compris les produits à base de plantes médicinales) et les produits radiopharmaceutiques sont surveillés. L'abus de médicaments, les surdoses, les interactions médicamenteuses et l'absence inhabituelle d'efficacité thérapeutique sont aussi considérés comme des EIM à déclarer.

Les EIM signalés représentent pour la plupart des liens *soupçonnés* seulement. Il suffit d'un lien temporel ou possible pour produire une déclaration. La déclaration d'un EIM ne sous-entend pas qu'il y a un lien de cause à effet.

Il faut déclarer tous les EIM soupçonnés qui sont :

- imprévus, peu importe leur gravité (c.-à-d. non conformes à l'information sur le produit ou l'étiquetage); ou
- graves, qu'ils soient prévus ou non (se produisent à n'importe quelle dose et entraînent l'hospitalisation d'un patient ou la prolongation d'une hospitalisation en cours, causent des malformations congénitales, une invalidité ou une incapacité persistante ou importante, menacent la vie ou provoquent la mort); ou
- les réactions à des médicaments récemment mis sur le marché (commercialisés depuis moins de cinq ans) sans égard à leur nature ou à leur gravité.

***Comment produire une déclaration***

Pour signaler un effet indésirable soupçonné d'être associé à des produits pharmaceutiques vendus au Canada, à l'exclusion des vaccins, les professionnels de la santé devraient remplir le formulaire de notification d'EIM n° SC 4016 (Notification concernant un effet indésirable présumé dû à un produit pharmaceutique commercialisé au Canada [vaccins exclus]). Vous pouvez obtenir ce formulaire de votre centre régional d'EIM ou de l'unité nationale des EIM. On le trouve aussi dans le *Compendium des produits et spécialités pharmaceutiques (CPS)*.

Pour signaler un effet indésirable d'un vaccin, les professionnels de la santé devraient remplir le Rapport

d'incident associé temporellement à l'administration de vaccins, que l'on trouve également dans le *CPS*.

Il faut remplir les parties pertinentes du formulaire de façon aussi complète que possible et utiliser un formulaire distinct pour chaque patient. Des pages supplémentaires peuvent être jointes au formulaire au besoin.

Tout renseignement concernant le suivi d'un EIM qui a déjà été signalé peut être envoyé sur un autre formulaire ou transmis par téléphone, télécopieur ou courriel au besoin à l'adresse appropriée de votre région (voir la liste à la page suivante). Il faut établir un lien entre ces renseignements et la déclaration initiale. Il faut donc indiquer qu'il s'agit de renseignements de suivi, mentionner la date de la déclaration initiale et le numéro de cas de la déclaration, s'il est connu.

***Les renseignements sur les EIM sont-ils considérés comme confidentiels?***

Tout renseignement qui a trait aux déclarants et aux patients demeure confidentiel.

***Où envoyer les déclarations?***

Le PCSEIM surveille les effets indésirables des médicaments vendus au Canada. Il faut faire parvenir les déclarations sur ces effets à votre centre régional d'EIM (voir la liste à la page suivante).

Le Laboratoire de lutte contre les maladies surveille les effets indésirables des vaccins. Faire parvenir les déclarations sur ces effets à l'adresse indiquée sur le Rapport d'incident associé temporellement à l'administration de vaccins.

**Rédigé par : Heather Sutcliffe, BScPharm, Bureau de la surveillance des médicaments.**

# COMMUNIQUÉ

Cette chronique vise à sensibiliser davantage le lecteur à des EIM signalés récemment au PCSEIM. Les cas suivants ont été choisis à cause de leur gravité ou du fait que les réactions ne sont pas mentionnées dans la monographie du produit. Nous espérons qu'ils pourront favoriser la notification d'autres cas d'EIM rapidement.

**Azithromycine (Zithromax®) : convulsions**
On a signalé des convulsions au cours d'une thérapie à l'azithromycine contre une otite aiguë de l'oreille moyenne.

**Pentoxifylline (Trental®) : priapisme**
On a signalé des cas de priapisme nécessitant une hospitalisation au cours d'une thérapie à la pentoxifylline.

**Sertraline et carbamazépine : interaction**
On a signalé une élévation des taux sanguins de carbamazépine après une augmentation de la dose dans un traitement à la sertraline. Ceci était accompagné de vertige, d'ataxie, de vomissements et d'anorexie.

**Si vous observez des cas comparables ou tout autre événement grave, veuillez les signaler à l'adresse appropriée ci-dessous.**

**Colombie-Britannique**
Centre régional EIM de la Colombie-Britannique
Att: Centre d'information sur les médicaments et les poisons de la Colombie-Britannique
1081, rue Burrard
Vancouver BC V6Z 1Y6
tél. 604 631-5625
téléc. 604 631-5262
adr@dpic.bc.ca

**Saskatchewan**
Centre régional Sask EIM
Service téléphonique d'information sur les médicaments
Collège de pharmacie et nutrition
Université de Saskatchewan
110 Science Place
Saskatoon SK S7N 5C9
tél. 306 966-6340 ou 800 667-3425
téléc. 306 966-6377
vogt@duke.usask.ca

**Ontario**
Centre régional EIM de l'Ontario
Centre d'information pharmaceutique LonDIS
London Health Sciences Centre
339, rue Windermere
London ON N6A 5A5
tél. 519 663-8801
téléc. 519 663-2968
adr@lhsc.on.ca

**Québec**
Centre régional EIM du Québec
Centre d'information pharmaceutique
Hôpital du Sacré-Coeur de Montréal
5400, boul. Gouin ouest
Montréal QC H4J 1C5
tél. 514 338-2961 ou 888 265-7692
téléc. 514 338-3670
cip.hscm@sympatico.ca

**Nouveau-Brunswick, Nouvelle-Écosse, l'Île-du-Prince-Édouard et Terre-Neuve**
Centre régional EIM de l'Atlantique
Centre d'information sur les médicaments
Queen Elizabeth II Health Sciences Centre
Ste. 2421, 1796, rue Summer
Halifax NS B3H 3A7
tél. 902 473-7171
téléc. 902 473-8612
rxkls1@qe2-hsc.ns.ca

**Autres provinces et territoires**
Unité nationale des EIM
Division de l'évaluation continue
Bureau de la surveillance des médicaments
Édifice finance
Pré Tunney
Indice de l'adresse 0201C2
Ottawa ON K1A 1B9
tél. 613 957-0337
téléc. 613 957-0335
cadrmp@hc-sc.gc.ca

Rédactrices du Bulletin : Ann Sztuke-Fournier, BPharm, et Claire-Marie Wray, PhD, Bureau de la surveillance des médicaments.

Nous remercions de leurs observations précieuses la présidente du Comité consultatif d'experts sur la pharmacovigilance ainsi que le personnel des centres régionaux de notification des effets indésirables des médicaments et du Programme des produits thérapeutiques.

---

Canada Ce bulletin sur les effets indésirables des médicaments est préparé et financé par le Programme des produits thérapeutiques, Santé Canada, et publié régulièrement dans le JAMC. La version électronique peut-être consultée à la rubrique Publications, à l'adresse **www.hc-sc.gc.ca/hpb-dgps/therapeut**

**Veuillez noter**: Un système de notification volontaire repose sur l'intuition, la réflexion latérale et l'ouverture d'esprit. C'est pourquoi on ne peut que soupçonner la plupart des effets indésirables des médicaments (EIM) à l'égard desquels on n'a pas établi de lien de cause à effet prouvé. Comme les EIM sont loin d'être suffisamment signalés et comme on ne peut établir de lien de cause à effet précis, ces renseignements ne devraient pas être utilisés pour évaluer l'incidence des effets indésirables.

Les EIM sont néanmoins une source précieuse de signaux nouveaux et non documentés possibles.

---